

Publication number : JP, 4-173775 A

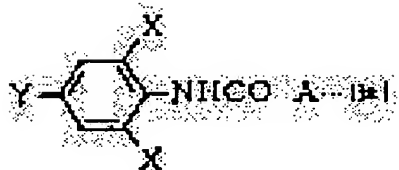
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds of formula I [X is 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy; Y is H or 1-4C alkoxy; A is 1-4C alkylene; R is H, 1-4C alkanoyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-R<sub>1</sub> (R<sub>1</sub> is phenyl, pyridyl, quinolyl, etc.; K is 0 or 1); (m) is 0, 1 or 2; (n) is 0 or 1].

EXAMPLE: N[2-(4-hydroxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline.

USE: A medicine for arteriosclerosis having inhibitory effect on an acyl-coenzyme A cholesterol acyl-transferase.

PREPARATION: An anilide derivative of formula II (Hal is halogen) is made to react with a thiophenol derivative of formula III in the presence of a base (e.g. sodium carbonate) to obtain the objective compound of formula I (in this case n=0).



**This Page Blank (uspio)**

## ⑫ 公開特許公報(A)

平4-173775

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>C 07 C 323/60  
A 61 K 31/16  
31/235

識別記号

ADN  
ABX

庁内整理番号

8217-4H  
8413-4C  
8413-4C※

⑭ 公開 平成4年(1992)6月22日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 アニリド誘導体

⑯ 特 願 平2-299267

⑰ 出 願 平2(1990)11月5日

⑱ 発 明 者 佐 藤 正 和 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑱ 発 明 者 川 島 豊 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑱ 発 明 者 畑 山 勝 男 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑲ 出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

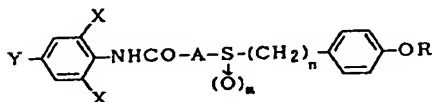
明 細 書

## 1. 発明の名称

アニリド誘導体

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式



[式中、Xは炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Yは水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基を示し、Aは炭素数1～4のアルキレン基を示し、Rは水素原子、炭素数1～4のアルカノイル基または式



(式中、R'はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、1,3-ジオキサニル基、ベンゾチアソリル基、ベンゾオキサソリル基または1-フェニルテトラソリル基を示し、kは0または1を示す。)で表わされる基を示し、mは0、

1または2を示し、nは0または1を示す。]で表されるアニリド誘導体およびその塩。

## 3. 発明の詳細な説明

## &lt;産業上の利用分野&gt;

本発明はアニリド誘導体に関し、さらに詳しくはアシル-コエンザイムA コレステロール アシルトランスフェラーゼ(以後ACATと称す)阻害作用を有するアニリド誘導体に関する。

## &lt;従来の技術&gt;

ACATは脂肪酸アシル-コエンザイムAとコレステロールからコレステロールエステルへの合成を触媒する酵素であり、生体内でのコレステロールのエステル化のほとんどがACATの作用によってなされていることが知られている[A. A. Spector et al, Prog. Lipid Res., 第18巻, 第31-53頁(1979年)]。

また、実験的に作成したアテローム性動脈硬化巣においてはACAT活性の増大が認められることから、アテローム性動脈硬化巣でのコレステロ

**This Page Blank (uspto)**

ールエステルの蓄積と A C A T 活性との関連性が指摘されている [St. Clair et al. Circ. Res., 第 27 巻, 第 213-225 頁 (1970 年), St. Clair et al. Prog. Cardiovasc. Dis., 第 26 巻, 第 109-132 頁 (1983 年), P. M. Kinnuen et al. Biochemistry, 第 27 巻, 第 7344-7350 頁 (1988 年)]。

一方、食餌由来のコレステロールの吸収に際しては、腸管内に存在する遊離型のコレステロールが小腸粘膜内においてエステル化された後キロミクロンとしてリンパ管内に分泌されることが知られており、この際にも小腸粘膜内に存在する A C A T によるコレステロールのエステル化が大きく関与していることが知られている [K. E. Suckling et al. J. Lipid Res., 第 26 巻, 第 647-671 頁 (1985 年), J. G. Heider et al. J. Lipid Res., 第 34 巻, 第 176-183 頁 (1993 年)]。

この様に、A C A T 阻害剤は動脈硬化薬に作用してコレステロールエステルの蓄積を抑制することによりアテローム性動脈硬化の生成、進展を抑制し、また小腸粘膜に作用してコレステロール吸

収を抑制することが考えられる。

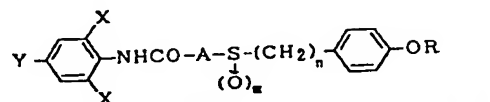
従来から知られている A C A T 阻害剤としてはアメリカ特許第 4,623,662 号明細に開示された置換尿素誘導体、特開昭 60-41655 号および特開昭 63-253060 号に開示されたアニリド誘導体等があるが、それらの作用は未だ充分ではない。

< 発明が解決しようとする課題 >

本発明は、より強力な作用を有する新規な A C A T 阻害剤を提供することを目的とする。

< 課題を解決するための手段 >

本発明の化合物は、下記式 I



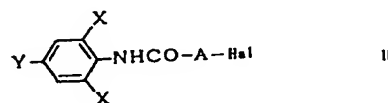
[式中、X は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示し、Y は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示し、A は炭素数 1 ~ 4 のアルキレン基を示し、R は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルカノイル基または式  $-(CH_2)_k-R^1$

(式中、R<sup>1</sup> はフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、1,3-ジオキサニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基または 1-フェニルテトラゾリル基を示し、k は 0 または 1 を示す。) で表わされる基を示し、m は 0、1 または 2 を示し、n は 0 または 1 を示す。] で表されるアニリド誘導体およびその塩である。

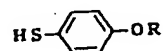
本発明において、アルキル基とは直鎖または分枝鎖状のアルキル基であり、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基である。アルコキシ基とは直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基であり、たとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基である。アルキレン基とは直鎖または分枝鎖状のアルキレン基であり、たとえばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基などである。

式 I の化合物のうち n = 0 の化合物は、たとえ

は次の方法で製造することができる。すなわち下記式 II



(式中、X、Y および A は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子を示す。) で示されるアニリド誘導体と下記式

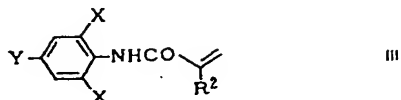


(式中、R は前記と同意義である。) で示されるチオフェノール誘導体を塩基の存在下で反応させることによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム等のアルコキシドのほか、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムア

**This Page Blank (uspto)**

ミド等が挙げられる。

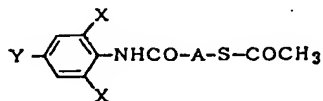
また、式 II の化合物の代わりに下記式 III



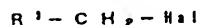
(式中、X および Y は前記と同意義であり、R<sup>2</sup> は水素原子またはメチル基である。) で示されるアニリド誘導体を前記と同様に反応させることにより、A がエチレン基またはプロピレン基である式 I の化合物を収率よく得ることができる。

式 I の化合物のうち硫黄原子が酸化された化合物は、上記で得られた m が 0 の式 I の化合物を反応に不活性な溶媒中で酸化して得ることができる。ここで用いられる酸化剤としては、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられ、反応に不活性な溶媒としては、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類のほか、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、

たとえば前記式 II の化合物または式 III の化合物とチオ酢酸カリウム、チオ酢酸ナトリウムまたはチオ酢酸(塩基の存在下もしくは非存在下)とを反応させて式



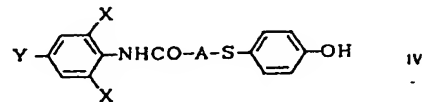
(式中、X、Y および A は前記と同意義である。) で示される化合物を得、続いてこの化合物のチオエステル部分をエステルを加水分解する通常の方法(たとえば、含水エタノール中水酸化カリウムと反応させる方法)で加水分解してチオール体とし、直ちにこれと式



(式中、R<sup>1</sup> は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子である。) で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。ここで用いられる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソブ

クロロホルム、アセトン等が挙げられる。

式 I の化合物を製造するための別法として下記方法が挙げられる。すなわち、前記式 II の化合物または式 III の化合物と 4-メルカプトフェノールを塩基の存在下で反応させることによって下記式 IV



(式中、X、Y および A は前記と同意義である。) の化合物を得、続いて塩基の存在下、式 R-Hal (式中、R は前記と同意義であり、Hal はハロゲン原子を示す。) で示される化合物と反応させることによって製造することができる(ただし、式 III の化合物を用いた場合、A はエチレン基またはプロピレン基である。)。この反応で用いられる塩基は前記と同様である。また、硫黄原子の酸化反応も前記と同様であるが、式 IV の化合物を酸化したのち、以下同様に反応させてもよい。

一方、式 I の化合物のうち n = 1 の化合物は、

ロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

#### < 発明の効果 >

本発明の化合物は、ウサギ小腸ミクロソームを用いた A C A T 阻害試験において有意な活性を示し、さらにコレステロール負荷ラットにおける血清コレステロール低下試験において強力な血清コレステロールの増加抑制を示したことから、動脈硬化用剤として有用である。

#### 試験例 I [A C A T 阻害作用]

ウサギ小腸ミクロソーム分画は常法に従って調製し、得られたミクロソーム分画を 0.1 規定ショ糖、0.03 規定エチレンジアミン四酢酸(EDTA)および 0.05 規定塩化カリウムを含む 0.04 規定燐酸カリウム緩衝液(pH 7.4)に懸濁した。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製した。

1% 牛血清アルブミンを含む 0.05 規定燐酸緩衝液(pH 7.4)に上記ウサギ小腸ミクロソーム

**This Page Blank (uspto)**



分面懸濁液(タンパク質量として250 $\mu$ g)および $[1-^{14}C]$ オレイルコエンザイムAを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を500 $\mu$ lとした。この混合物を37 $^{\circ}$ Cで6分間インキュベートした後、クロロホルムとメタノールの混合液(混合比=2:1)を加え反応を停止した。撹拌後クロロホルム層を採取し、これを濃縮乾固した。これにコレステロールオレートのクロロホルム溶液(濃度10 $\mu$ g/ml)30 $\mu$ lを加え、シリカゲル薄層板(メルク社製 キーゼルゲル Art 5715)にスポットし、ヘキサンと酢酸エチルの混合液(混合比=100:3)で展開した。コレステロールオレートの相当する部分をかきとり、放射能活性を液体シンチレーションカウンター(アロカ社製LSC-3000)で測定した。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定した。これらの結果から、下記の式をもちいてACAT活性の抑制率(%)を求め、IC<sub>50</sub>値を算出した。

ACAT活性抑制率(%) =

$$\frac{\text{被検薬投与時のACAT活性} - \text{被検薬非投与時のACAT活性}}{\text{被検薬非投与時のACAT活性}} \times 100$$

その結果を下記表に示した。表中の化合物番号は後記実施例に示す化合物番号と同一である。

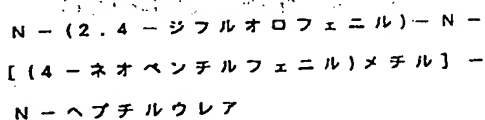
被検薬	活性の強さ
化合物1	++
化合物2	+
化合物3	+++
化合物4	++
化合物8	+++
化合物9	+++
CL277082	+

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ	IC <sub>50</sub> 値
+	1000~500nM
++	500~100nM
+++	100~50nM
++++	50~10nM

CL277082:



試験例2 [コレステロール負荷ラットにおける  
血清コレステロール低下作用]

3週齢のウィスター系ラット(体重約60g)6匹を一群とし、1%コレステロールおよび0.5%コール酸ナトリウムを含む高コレステロール食で3日間飼育した。被検薬は0.2%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して20 $\mu$ g/mlの濃度に調製した。

高コレステロール食飼育期間中被検薬5 $\mu$ l/kgを各群の動物に1日1回、3日間連続で経口投与した。この動物を被検薬の最終投与後18時間絶食させた後、エーテル麻酔下に採血した。血中の血清コレステロール値を日立7150型オートアナライザーを用いて酵素法で測定した。

対照群として普通食群および高コレステロール食群の動物にそれぞれ0.2%カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム水溶液5 $\mu$ l/kgを3日間連続経口投与し、同様に血清コレステロール値の測定を行い、以下の式を用いて抑制率を算出した。

血清コレステロール増加抑制率(%) = 100 ×

$$\frac{\text{コレステロール負荷群の血清コレステロール値} - \text{被検薬投与群の血清コレステロール値}}{\text{コレステロール負荷群の血清コレステロール値} - \text{正常食群の血清コレステロール値}}$$

その結果を下記表に示した。表中の化合物番号は実施例に示す化合物番号と同一である。

被検薬	活性の強さ
化合物8	+++
化合物9	+++
メリナミド	+
CL277082	+++

(注)

表中の記号は以下に示す活性の強さを示す。

活性の強さ	抑制率
+	40~60%
++	60~80%
+++	80%以上

**This Page Blank (uspto)**

メリナミド:

N-(1-フェニルエチル)-リノレイン酸  
アミド

#### <実施例>

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

#### 実施例 1

N-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物1)の製造

4-メルカプトフェノール(1.26g)、炭酸カリウム(4.1g)、ヨウ化ナトリウム(1.5g)およびジメチルホルムアミド(20ml)の混合物に、N-(2-クロロアセチル)-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.53g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を3%塩酸中に入れ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をエーテルで結晶化して標記の化合物(2.9g)を得た。

融点 143~145℃

(100ml)溶液中にアルゴン雰囲気下室温で10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、30分間攪拌した後、4-(ベンジルオキシ)ベンジルクロリド(4.67g)のエタノール(50ml)懸濁液を加えた。反応混合物を室温下1時間攪拌した後、30分間加熱還流した。熱時濾過により不溶物を取り除いた後放冷し、析出した無色針状晶を濾取して標記の化合物(7.28g)を得た。

融点 124~124.5℃

#### 実施例 4

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルスルホニル)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物4)の製造

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物3)(4.08g)の塩化メチレン(50ml)溶液に氷冷下m-クロロ過安息香酸(3.3g)の塩化メチレン(50ml)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を5%チオ硫酸ナトリウム液、飽和炭酸水素ナトリウム液、飽和食塩水で順次洗浄し、

#### 実施例 2

N-[3-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオニル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物2)の製造

N-アクリロイル-2,6-ジイソプロピルアニリン(2.31g)、4-メルカプトフェノール(1.26g)およびメタノール(200ml)の混合物にトリエチルアミン(1ml)を加え、室温下16時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:ヘキサン=1:3)に付し、イソプロピルエーテルで結晶化して無色プリズム晶の標記の化合物(1.9g)を得た。

融点 148.5~150℃

#### 実施例 3

N-[2-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物3)の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.89g)のエタノール

無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:塩化メチレン=1:10)に付して標記の化合物(3.74g)を得た。

融点 161~162℃

同様の反応操作を用いて以下の化合物を得た。

N-[2-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物5)

融点 201.5~203℃

#### 実施例 5

N-[2-(4-アセトキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(化合物6)の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン(5.34g)のエタノール(70ml)溶液に室温下10%水酸化ナトリウム水溶液(7.2ml)を加え、30分間攪拌した。反応溶液に4-アセトキシベンジルブロミド(3.89g)

**This Page Blank (uspto)**

のエタノール (10 ml) 溶液を滴下し、更に 16 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して標記の化合物 (2.96 g) を得た。

融点 162 ~ 168 °C

#### 実施例 6

N-[2-(4-ヒドロキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 7) の製造

N-[2-(アセチルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (8.8 g) のエタノール (30 ml) 溶液に室温下 10% 水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、30 分間攪拌した。反応溶液に 4-アセトキシベンジルブロミド (6.87 g) のエタノール (30 ml) 溶液を滴下し 16 時間攪拌した後、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (24 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、3% 塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

キシフェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 9)

融点 123 ~ 124 °C

N-[2-[4-(ピリジン-3-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 10)

融点 95 ~ 96 °C

N-[2-[4-(ピリジン-4-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 11)

融点 112 ~ 113.5 °C

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン 塩酸塩 (化合物 12)

融点 110 ~ 125 °C

#### 実施例 8

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 13) の製造

ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁した 60

ーに付して標記の化合物 (6.2 g) を得た。

融点 189.5 ~ 190.5 °C

#### 実施例 7

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)ベンジルチオ]アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 8) の製造

N-[2-(4-ヒドロキシベンジルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 7) (2.15 g)、炭酸カリウム (2.49 g) およびジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物中に 2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (1.08 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して標記の化合物 (1.89 g) を得た。

融点 96 ~ 100 °C

同様の操作を行い以下の化合物を得た。

N-[2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオ

% 油性水系化ナトリウム (0.4 g) 中に N-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)アセチル]-2,6-ジイソプロピルアニリン (化合物 1) (3.43 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、これに 2-クロロピリジン (5.68 g) を加え、5 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) に付して標記の化合物を得た。

融点 133 ~ 134.5 °C

同様の操作によって以下の化合物を得た。

N-[2-メチル-2-[4-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)フェニルチオ]プロピオニル]-2,4,6-トリメトキシアニリン 塩酸塩 (化合物 14)

融点 105 ~ 108 °C

**This Page Blank (uspto)**

N - { 2 - { 4 - { ( 1, 3 - ジオキソラン - 2 -  
イル) メチルオキシ } フェニルチオ } アセチル } -  
2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 15)

融点 99 ~ 100 °C

N - { 2 - { 4 - { (ピリミジン - 2 - イルオキシ  
} フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピ  
ルアニリン (化合物 16)

融点 144.5 ~ 145.5 °C

N - { 2 - { 4 - { (キノリン - 2 - イルオキシ) フ  
ェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソプロピル  
アニリン (化合物 17)

融点 115 ~ 117 °C

N - { 2 - { 4 - { (ベンゾチアゾール - 2 - イル  
オキシ) フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイソ  
プロピルアニリン (化合物 18)

融点 133 ~ 134.5 °C

N - { 2 - { 4 - { (1 - フェニルテトラゾール  
- 5 - イル) オキシ } フェニルチオ } アセチル } -  
2, 6 - ジイソプロピルアニリン (化合物 19)

融点 174 ~ 175 °C

N - { 2 - { 4 - { (ベンゾオキサゾール - 2 - イ  
ルオキシ) フェニルチオ } アセチル } - 2, 6 - ジイ  
ソプロピルアニリン (化合物 20)

融点 113.5 ~ 115 °C

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北 川 富 造

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K	31/42	
	31/425	
	31/44	7252-4C
	31/47	7252-4C
	31/505	
C 07 C	317/44	8217-4H
C 07 D	213/30	6701-4C
	213/64	6701-4C
	215/14	7019-4C
	239/34	6529-4C
	257/04	7180-4C
	263/58	7624-4C
	277/68	9164-4C
	317/22	7822-4C

**This Page Blank (uspto)**



# SPECIFICATION

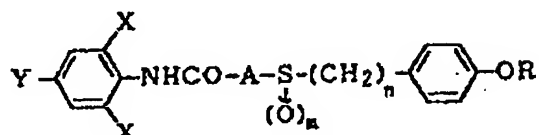
## 1. Title of the Invention

Anilide derivative

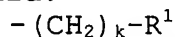
## 2. Scope of Claim for Patent

An anilide derivative and a salt thereof represented by the formula (1):

(1)



wherein X represents an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms or an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms; Y represents a hydrogen atom or an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms; A represents an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms; R represents a hydrogen atom, an alkanoyl group having 1 to 4 carbon atoms or a group represented by the formula:



(wherein  $R^1$  represents a phenyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a quinolyl group, a 1,3-dioxolanyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group or a phenyltetrazolyl group; and k represents 0 or 1); m represents 0, 1 or 2; and n represents 0 or 1.

## 3. Detailed Description of the Invention

### <Technical Filed of the Invention>

The present invention relates to an anilide derivative and more specifically relates to an anilide derivative having acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase (hereinafter, abbreviated to as ACAT) inhibiting action.

### <Prior Art>

ACAT is an enzyme which catalyzes the synthesis of cholesterol ester from fatty acid acyl-coenzyme A and cholesterol, and it is known that almost all of the esterification in vivo of cholesterol is carried out by the action of ACAT (A. A. Spector et al, Prog. Lipid Res., Vol. 18, pp. 31-53 (1979)).

Further, since the increase of ACAT activity is confirmed in atherosclerosis which was experimentally prepared, it is pointed out that the relationship of the accumulation of cholesterol ester in atherosclerosis nidus with ACAT activity [St. Clair et al, Circ. Res.,

Vol. 27, pp. 213-225 (1970), St. Clair et al, Prog. Cardiovasc. Dis. Vol. 26, pp. 109-132 (1983), P. M. Kranven et al, Biochemistry, Vol. 27, pp. 7344-7350 (1988)].

On the other hand, concerning the absorption of cholesterol derived from a food, it is known that free type cholesterol existing in intestinal tract is esterified in small intestine and then secreted in lymphatic vessel as kilo micron. At this time, it is also known that the esterification of cholesterol by ACAT which exists in the mucosa of small intestine participates greatly (K. E. Suckling et al, J. Lipid Res., Vol. 26, pp. 647-671 (1985), J. G. Heider et al, J. Lipid Res., Vol. 34, pp. 176-183 (1983))

Thus, it is considered that ACAT inhibitor acts sclerosis nidus, suppresses the growth and progress of atherosclerosis by suppressing the accumulation of cholesterol ester, and suppresses the assimilation of cholesterol by acting to the mucosa of small intestine.

As the ACAT inhibitor which has been conventionally known, there are a substituted urea derivative disclosed in the specification of USP No. 4,623,662, anilide derivatives disclosed in JP-A-60-41655 and JP-A-63-253060, and the like, but their action is not adequate yet.

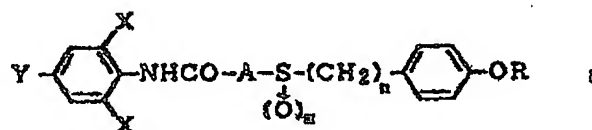
<Problem to be Solved by the Invention>

It is an object of the present invention to provide a novel ACAT inhibitor having more powerful action.

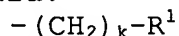
<Means for Solving the Problem>

The compound of the present invention is an anilide derivative and a salt thereof represented by the formula I:

(I)



wherein X represents an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms or an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms; Y represents a hydrogen atom or an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms; A represents an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms; R represents a hydrogen atom, an alkanoyl group having 1 to 4 carbon atoms or a group represented by the formula:



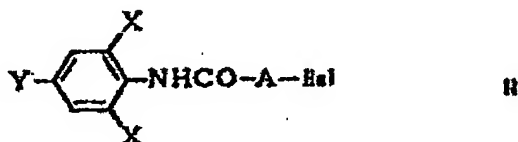
(wherein  $\text{R}^1$  represents a phenyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a quinolyl group, a 1,3-dioxolanyl

group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group or a phenyltetrazolyl group; and k represents 0 or 1); m represents 0, 1 or 2; and n represents 0 or 1.

The alkyl group in the present invention is a linear chain or branch alkyl group, and examples thereof include a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group and a tert-butyl group. The alkoxy group is a linear chain or branch alkoxy group, and examples thereof include a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, and a tert-butoxy group. The alkylene group is a linear chain or branch alkylene group, and examples thereof include a methylene group, an ethylene group, a trimethylene group, a dimethylmethylene group, a tetramethylene group and the like.

The compound of  $n = 0$  among the compound of the formula I can be produced, for example, by the following method. Namely, it can be produced by reacting an anilide derivative represented by the formula II:

(II)



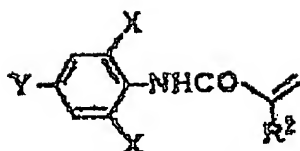
(wherein X, Y and A have the same meaning as previously mentioned, and Hal represents a halogen atom) with a thiophenol derivative represented by the following formula:



(wherein R has the same meaning as previously mentioned) in the presence of a base. Hereat examples of the base used include inorganic bases such as calcium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, organic bases such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, and the like, alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide and the like, and additionally, sodium hydride, potassium hydride, sodium amide and the like.

Further, the compound of the formula I in which A is an ethylene group or a propylene group can be obtained in high yield by reacting an anilide derivative represented by the following formula III:

(III)



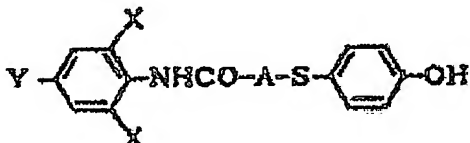
III

(wherein X and Y have the same meaning as previously mentioned, and  $R^2$  is a hydrogen atom or a methyl group) in the same manner as previously mentioned.

The compound in which a sulfur atom was oxidized among the compound of the formula I can be obtained by oxidizing in an inactive solvent for reaction the compound of the formula I in which m is 0 and obtained in the above description. As the oxidizing used here, hydrogen peroxide, m-chloroperbenzoic acid, peracetic acid and the like are mentioned, and as the inactive solvent for reaction, water, acetic acid, alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, tert-butanol and the like, ethers such as dioxane, tetrahydrofuran and the like, and additionally, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, methylene chloride, chloroform, acetone and the like.

The following method is mentioned as an alternative method for producing the compound of the formula I. Namely, it can be produced by reacting the compound of the fore-mentioned formula II or the compound of the formula III with 4-mercaptophenol in the presence of a base to obtain the compound of the formula IV:

(IV)

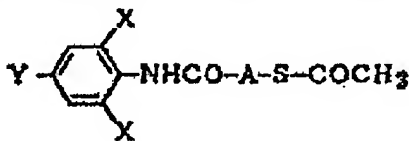


IV

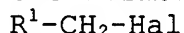
(wherein X, Y and A have the same meaning as previously mentioned), and successively reacting this with a compound represented by  $R-Hal$  (wherein R has the same meaning as previously mentioned, and Hal represents a halogen atom) in the presence of a base (provided that A is an ethylene group or a propylene group when the compound of the formula III is used). The base used in the reaction has the same meaning as previously mentioned. Further, the oxidation reaction of sulfur atom has also the same meaning as previously mentioned, but after the compound of the formula IV is oxidized, reaction may be similarly carried out.

On the other hand, the compound of  $n = 1$  among the compound of the formula I can be produced, for example, by reacting the compound of the fore-mentioned formula II or the compound of the formula III with potassium thioacetic acid, sodium thioacetic acid or thioacetic

acid (in the presence of a base or in the absence of a base) to obtain the compound represented by the formula:



(wherein X, Y and A have the same meaning as previously mentioned), successively dehydrolyzing the thioester portion of the compound by a conventional method of dehydrolyzing an ester (for example, a method of reacting with potassium hydroxide in water-containing ethanol) to obtain a thiol body, and immediately reacting this with a compound represented by the formula:



(wherein  $\text{R}^1$  has the same meaning as previously mentioned, and Hal is a halogen atom). Examples of the base used here include inorganic bases such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, and organic bases such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the like.

#### <Effect of The Invention>

The compound of the present invention exhibits a significant activity in the ACAT inhibiting test which used rabbit small intestine microsome, and further, exhibited the suppression of the increase of serum cholesterol which is powerful in a test of lowering serum cholesterol in a cholesterol-loaded rat. Therefore, the compound of the invention is useful for a medicine for arterial sclerosis.

#### Test example 1 [ACAT inhibiting action]

The rabbit small intestine microsome graduation was prepared according to a conventional method, and the microsome graduation obtained was suspended in a buffer (pH = 7.4) of 0.04-N potassium phosphate which contains 0.1-N sucrose, 0.03-N ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and 0.05-N potassium chloride. The tested drug was prepared by being dissolved in dimethyl sulfoxide.

The suspension of the above-mentioned rabbit small intestine microsome graduation (250  $\mu\text{g}$  as a protein mass) and  $[1-^{14}\text{C}]$ oleyl coenzyme A were added to a 0.05-N phosphoric acid buffer (pH = 7.4) which contains 1% bovine serum albumin, and further, the tested drugs having various concentrations were added thereto to make total volume of 500  $\mu\text{l}$ . After incubating the mixture at 37°C for 6 minutes, a mix solution of chloroform and methanol (mix ratio = 2:1) was added to terminate the reaction. After stirring, a chloroform layer was sampled

and condensed to be solidified. Thereto, 30  $\mu$ l of a chloroform solution (concentration: 10 mg/ml) of cholesterol oleate was added, the mixture was spotted on a silica gel thin plate (Kiesel Gel Art 5715 manufactured by Merck Co.), and evolved with a mix solution of hexane and ethyl acetate (mix ratio = 100:3). A portion corresponding to cholesterol oleate was scratched off, and radioactivity was measured by a liquid scintillation counter (LSC-3000, manufactured by ALOKA Co.). A sample to which the tested drug is not added was also treated similarly and measured. From these results, the suppression rate (%) of ACAT activity was determined using the following equation, and the IC<sub>50</sub> value was calculated.

Suppression rate (%) of ACAT activity =  

$$\frac{(\text{ACAT activity at dosing tested drug} - \text{ACAT activity at dosing non-tested drug})}{(\text{ACAT activity at dosing non-tested drug})} \times 100$$

The results were shown in the following Table. The compound numbers in the Table is the same as the compound numbers shown in Examples which are described later.

Tested drug	Strength of activity
Compound 1	++
Compound 2	+
Compound 3	+++
Compound 4	++
Compound 8	+++
Compound 9	++++
CL277082	+

(Remarks)

Symbols in Table indicates the strength of activity which is described later.

Strength of activity	IC <sub>50</sub> value
+	1000 to 500 nM
+	500 to 100 nM
+++	100 to 50 nM
++++	50 to 10 nM

CL277082:

N-(2,4-difluorophenyl)-N-[(4-neopentylphenyl)methyl]-N-heptylurea

Test example 2 [Action of lowering serum cholesterol in a cholesterol-loaded rat]

Six of 3 week age Wistar rats (body weight: 60 g) were made as one group, and they were bred for 3 days by

a high cholesterol food containing 1% cholesterol and 0.5% sodium cholate. The tested drug was suspended in a 0.2% sodium carboxymethyl cellulose aqueous solution to be prepared to be a concentration of 20 mg/ml.

5 ml/kg of the tested drug was orally and continuously administered to the animals of the respective groups once per day for 3 days during the period of feeding a high cholesterol food. The animals were fasted for 18 hours after the final administration of the tested drug, and then exsanguinated under ether anesthesia. The serum cholesterol value in blood was measured by an enzyme method using Hitachi 7150 type auto analyzer.

As control groups, 5 ml/kg of a 0.2% sodium carboxymethyl cellulose aqueous solution was respectively and continuously administered to animals for a normal food group and animals for a high cholesterol food for 3 days, the serum cholesterol value was similarly measured, and the suppression rate (%) was calculated using the following equation.

Suppression rate (%) of serum cholesterol increase =  $100 \times (\text{serum cholesterol value of cholesterol loaded group} - \text{serum cholesterol value of tested drug administering group}) / (\text{serum cholesterol value of cholesterol loaded group} - \text{serum cholesterol value of normal food group})$

The results were shown in the under mentioned Table. The compound numbers in the Table is the same as the compound numbers shown in Examples.

Tested drug	Strength of activity
Compound 8	+++
Compound 8	+++
Melinamide	+
CL277082	+++

(Remarks)

Symbols in Table indicates the strength of activity which is shown below.

Strength of activity	Suppression rate
+	40 to 60%
+	60 to 80%
+++	80% or more

Melinamide:

N-(1-phenylethyl)-linoleic acid amide

<Example>

The present invention is illustrated in detail according to Examples below.

Example 1

Production of N-[2-(4-hydroxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 1)

N-(2-chloroacetyl)-2,6-diisopropylaniline (2.53 g) was added to a mixture of 4-mercaptophenol (1.26 g), potassium carbonate (4.1 g), sodium iodide (1.5 g) and dimethylformamide (20 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was poured in 3% hydrochloric acid solution, and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was rinsed with water and a saturated saline solution and dried on anhydrous magnesium sulfate, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was crystallized with ether to obtain the mark compound (2.9 g).

Melting point: 143 to 145°C

Example 2

Production of N-[3-(4-hydroxyphenylthio)propionyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 2)

Trimethylamine (1 ml) was added to a mixture of N-acryloyl-2,6-diisopropylaniline (2.31 g), 4-mercaptophenol (1.26 g) and methanol (200 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was provided for silica gel column chromatography (evolution solvent; ethyl acetate: hexane = 1:3), and crystallized with isopropyl ether to obtain the colorless prism crystal mark compound (1.9 g).

Melting point: 148.5 to 150°C

Example 3

Production of N-[2-(4-benzyloxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 3)

A 10% sodium hydroxide aqueous solution was added in an ethanol (100 ml) solution of N-[2-(acetylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (5.89 g) at room temperature under argon atmosphere, the mixture was stirred for 30 minutes, and an ethanol (50 ml) suspension solution of 4-(benzyloxy)benzyl chloride (4.67 g) was added thereto. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour, and then refluxed by heating for 30 minutes. An insoluble product was removed by filtration at heating and left alone to be cooled, and the colorless needle-shaped crystal precipitated was obtained by filtration to obtain the mark compound (7.28 g).

Melting point: 124 to 124.5°C

Example 4



Production of N-[2-(4-benzyloxyphenylsulfonyl)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 4)

A methylene chloride (50 ml) solution of m-chloroperbenzoic acid (3.3 g) was added dropwise in a methylene chloride (50 ml) solution of N-[2-(4-benzyloxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 3) (4.08 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction solution was rinsed with a 5% sodium thiosulfate aqueous solution, a saturated sodium bicarbonate aqueous solution and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, and dried on anhydrous magnesium sulfate. After that, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was provided for silica gel column chromatography (evolution solvent; ethyl acetate: methylene chloride = 1:10) to obtain the mark compound (3.74 g).

Melting point: 161 to 162°C

The compound below was obtained using the similar reaction operation.

N-[2-(4-hydroxyphenylsulfonyl)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 5)

Melting point: 201.5 to 203°C

Example 5

Production of N-[2-(4-acetoxybenzylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 6)

A 10% sodium hydroxide aqueous solution (7.2 ml) was added in an ethanol (70 ml) solution of N-[2-(acetylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (5.34 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. An ethanol (10 ml) solution of 4-acetoxybenzyl bromide (3.89 g) was added dropwise in the reaction solution, and the reaction solution was further stirred for 16 hours. After the reaction solution was distilled off under reduced pressure, and the residue was provided for silica gel column chromatography to obtain the mark compound (2.96 g).

Melting point: 162 to 166°C

Example 6

Production of N-[2-(4-hydroxybenzylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 7)

A 10% sodium hydroxide aqueous solution (12 ml) was added in an ethanol (90 ml) solution of N-[2-(acetylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (8.8 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. An ethanol (30 ml) solution of 4-acetoxybenzyl bromide (6.87 g) was added dropwise in the reaction

solution, and the reaction solution was further stirred for 16 hours. After that, a 10% sodium hydroxide aqueous solution (24 ml) was added thereto, and the reaction solution was stirred for 2 hours. Ethyl acetate was added to the reaction solution, it was rinsed with a 3% hydrochloric acid aqueous solution, water and a saturated sodium chloride aqueous solution in order, and dried on anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was provided for silica gel column chromatography to obtain the mark compound (6.2 g).

Melting point: 189.5 to 190.5°C

#### Example 7

Production of N-[2-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)benzylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 8)

A dimethylformamide (10 ml) solution of 2-chloromethylpyridine hydrochlorate (1.08 g) was added dropwise in a mixture of N-[2-(4-hydroxybenzylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 7) (2.15 g), potassium carbonate (2.49 g) and dimethylformamide (10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Ethyl acetate was added to the reaction solution, it was rinsed 3 times with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried on anhydrous magnesium sulfate. After that, the solvent was distilled off under reduced pressure, and the residue was crystallized with isopropyl ether to obtain the mark compound (1.89 g).

Melting point: 96 to 100°C

The following compounds were obtained carrying out the similar operation.

N-[2-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 9)

Melting point: 123 to 124°C

N-[2-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 10)

Melting point: 95 to 96°C

N-[2-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 11)

Melting point: 112 to 113.5°C

N-[2-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenylsulfonyl]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 12)

Melting point: 110 to 125°C

#### Example 8

Production of N-[2-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound

13)

A dimethylformamide (10 ml) solution of N-[2-(4-hydroxyphenylthio)acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 1) (3.43 g) was added dropwise in 60% oil-based sodium hydride (0.4 g) which was suspended in dimethylformamide (20 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then 2-chloropyridin (5.68 g) was added thereto, and the reaction mixture was refluxed by heating for 5 hours. Ethyl acetate was added to the reaction mixture, it was rinsed 3 times with a saturated sodium chloride aqueous solution and dried on anhydrous magnesium sulfate, and then the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was provided for silica gel column chromatography (evolution solvent; ethyl acetate: hexane = 1:1) to obtain the mark compound.

Melting point: 133 to 134.5°C

The following compounds were obtained carrying out the similar operation.

N-(2-methyl-2-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenylthio]propionyl)-2,4,6-trimethoxyaniline hydrochlorate (Compound 14)

Melting point: 105 to 108°C

N-[2-[4-[(1,3-dioxolan-2-ylmethoxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 15)

Melting point: 99 to 100°C

N-[2-[4-(pyrimidin-4-yloxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 16)

Melting point: 144.5 to 145.5°C

N-[2-[4-(quinolin-2-yloxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 17)

Melting point: 115 to 117°C

N-[2-[4-(benzothiazol-2-yloxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 18)

Melting point: 133 to 134.5°C

N-[2-[4-[(1-phenyltetrazol-5-yloxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 19)

Melting point: 174 to 175°C

N-[2-[4-(benzoxazol-2-yloxy)phenylthio]acetyl]-2,6-diisopropylaniline (Compound 20)

Melting point: 113.5 to 115°C

**This Page Blank (insert)**